

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/EP 99/02463

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND
S 673389



REC'D	29 JUN 1999
WIPO	PCT

Bescheinigung

EPSS / 2463

Herr Hassan Jomaa in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung"

am 15. Juli 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 F und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 19. Mai 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 198 31 639.9

Seiler

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

M 12.06.99

Hassan Jomaa, Gießen

15260

Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft phosphororganische Verbindungen und ihre Salze, Ester und Amide sowie ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen bzw. geringere Umweltbelastungen verursachen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die universell bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

1 - 12 · 06 · 00

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt sowohl eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten als auch eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen.

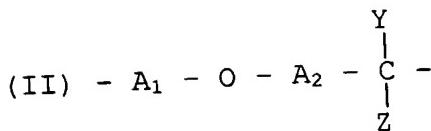
Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



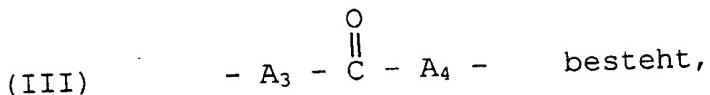
in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht,

wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Ethergruppe (II)



und der Ketogruppe (III)



wobei A_1 und A_2 , von denen A_2 auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylenrest, Alkenylenrest und Hydroxyalkylenrest besteht, und A_3 und A_4 , von denen eines oder auch beide auch wegfallen können, gleich oder verschieden sind, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylenrest, Alkenylenrest und Hydroxyalkylenrest besteht,

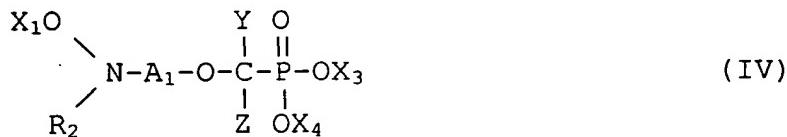
R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_3 oder OX_4 besteht,

wobei X_3 oder X_4 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, sub-

M - 12 · 16 · 99

stituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Insbesondere sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (IV)



entsprechen, wobei

X_1 für H steht,

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht,

Y und Z jeweils für Wasserstoff stehen,

A_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methylen, Ethylen, Ethenylen, Hydroxyethylen, 2-Hydroxypropyle bestehen, und

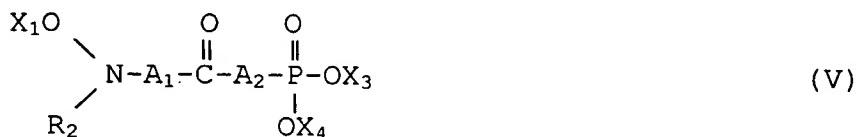
X_3 und X_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.

Bevorzugt besteht die Kette $-A_1-O-C(ZY)-$ aus einem Sauerstoffatom und zwei oder drei Kohlenstoffatomen (Substituenten nicht eingerechnet), besonders bevorzugt zwei Kohlenstoffatome.

Von den Etherverbindungen sind die Verbindungen die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus ((N-Formyl-N-hydroxylamino)-methoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, ((N-Acetyl-N-hydroxylamino)-methoxy)-methylphosphonsäure-dinatriumsalz, (2-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-ethenoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (2-(N-Acetyl-N-hydroxyl-amino)-ethenoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropoxy)-methylphosphon-säuredinatriumsalz, (3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropoxy)-methylphosphonsäure-

dinatriumsalz besteht, besonders bevorzugt.

Ferner sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (V)



entsprechen, wobei

X_1 für H steht,

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht,

A_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methylen, Ethylen, Ethenylen, Hydroxymethylen, Hydroxyethylen und 2-Hydroxypropylen besteht,

A_2 wegfällt oder Methylen ist, und

X_3 und X_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

Bevorzugt besteht die Kette $-\text{A}_1-\text{CO}-\text{A}_2-$ aus zwei bis vier Kohlenstoffatomen (Substituenten nicht eingerechnet), besonders bevorzugt aus drei Kohlenstoffatomen.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 2-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxoethylphosphonsäuredinatriumsalz, 2-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxoethylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-2-propenylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-2-propenylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-3-hydroxylbutylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-3-hydroxylbutyl-

P 6 - 12 · 00 · 99

phosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-oxoproylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-methylbutylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-methylpropylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-(hydroxymethyl)-butylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-(hydroxymethyl)-propylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfinsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

M-1006-99

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl,

11 - 12-006 - 00

Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy carbonyl, Naphthyl-oxy carbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische

Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furyroyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und der gleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergle-

chen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffen, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkinyl“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkinylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel

- (C_nH_{2n}) -

wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkenylengruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel

- (C_nH_{2n-2}) -

wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenyl, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigtkettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel

- $(C_nH_{2n-z})(OH)_z$ -

wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die $1 \leq z \leq n$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hy-

droxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

Vorzugsweise können die Reste X_3 und X_4 so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe bzw. Phosphinogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I), (IV) und (V) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolylester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind X_3 und X_4 ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substitu-

iertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen diamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylen diaminsalz, N,N'-Dibenzylethylen diaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I), (IV) oder (V) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoësäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I), (II) oder (III) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₃, X₄, A₁, A₂, A₃ oder A₄ das Auftreten räumlicher Isomerer zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der

F1 - 12-16-99

Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malaria prophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung *Propionibacterium*, insbesondere die Art *Propionibacterium acnes*,

Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung *Actinomyces*,

Bakterien der Gattung *Corynebacterium*, insbesondere die Arten *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium pseudotuberculosis*,

Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung *Mycobacterium*, insbesondere die Arten *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium avium*,

Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci*,

Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*,

Bakterien der Art *Erysipelothrix rhusiopathiae*,

Bakterien der Gattung *Clostridium*,

Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*,

M - 12016 - 99

Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*,

Bakterien der Gattung *Brucella*,

Bakterien der Gattung *Bordetella*,

Bakterien der Familie Neiseriaceae, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*,

Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicidas*,

Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*,

Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*,

Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*,

Bakterien der Gattung *Actinobacillus*,

Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung *Legionella*,

Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae,

Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*,

Bakterien der Gattung *Dermatophilus*,

Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*,

Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*,

Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung *Haemophilus*,

Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*,

Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und
Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium*.

Damit eignen sich phosphororganischen Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der *Acne vulgaris*, der Listeriosen, des Rotlaufes bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararauschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, *Lepra*, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere; Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, *Moraxella-Keratokonjunktivitis* und *Serositis* der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der *Helicobacter-Eradikationstherapie* bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombination mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protonamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,

Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,

Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (soge-

nannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,

Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8,

Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren,

Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren,

Caliciviridae: Hepatitis-E-Viren,

Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,

Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus,

Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,

Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,

Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus,

Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus,

Coronaviridae: Coronaviren,

Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus,

Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus,

Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, Alle HI-Viren,

Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus,

Slow-virus-Infektionen, Prionen,
Onkoviren, Leukämie-Viren,

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorganen verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humarer Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Eppstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Eppstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatzelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteritis, Myokarditis)

tis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervix-dysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganische Verbindungen nach Formel (I), (IV) und (V) und Ester und Amide derselben an der Phosphono- oder Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malaria prophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören

M 1206-09

Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (IV) und (V) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von X_3 und X_4 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder $1/2$, $1/3$ oder $1/4$ einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittelpart oder einem Viertelpart einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmit tel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln,

Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tra-

gant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel,

11.10.06.99

z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I), (IV) und (V) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmasse vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I), (IV) und (V) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfa-doxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxy-chloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Armesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarba-zin, Piperazin, Pyrvinium, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensions für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen,

12.08.99

Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfundungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knöchenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I), (IV) und (V) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Kon-

zentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Grundsätzlich weiß der Fachmann, welchen Syntheseweg er zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen zu wählen hat. Im folgenden werden beispielhaft einige Synthesewege für Verbindungen der Erfindung angegeben.

Beispiel 1a:

Herstellung der Verbindungen $\text{HC}(=\text{O})-\text{N}(\text{OH})-\text{X}-\text{PO}(\text{OR})_2$ mit $\text{R} = \text{H}$ oder Na^+ und $\text{X} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$

3-Chlorpropionyl-phosphonsäure-dimethylester

Zu 0,5 mol 3-Chlorpropionsäurechlorid tropft man bei 5°C ein Äquivalent Trimethylphosphit, lässt dann auf Umgebungstemperatur erwärmen und röhrt weitere 2 h. Das Produkt entsteht in guten Ausbeuten und kann im Ölpumpenvakuum destilliert werden.

(in Analogie zu Lit.: R. Karaman, A. Goldblum, E. Breuer, J. Chem Soc Perkin Trans I, 1989, 765-774; zur Darstellung von β -Chlorpropionsäurechlorid vgl.: T. Bruylants, Bull. Soc. Chim. Belg. 1949, 58, 319)

3-(N-hydroxyamino)-propionylphosphonsäure-dimethylester

Zu einer Lösung von 0,8 mol Hydroxylaminhydrochlorid in 100 ml Wasser tropft man unter Eiskühlung zunächst 0,8 mol Natriumhydroxyd, gelöst in 75 ml Wasser, dann 75 ml Methanol und schließlich 0,1 mol 3-Chlorpropionyl-phosphonsäure-dimethylester. Nach 3stündigem Rühren bei einer Temperatur von 40 °C wurde Methanol unter reduziertem Druck entfernt, die resultierende wässrige Lösung mit NaHCO_3 gesättigt, Nebenprodukte

12.06.93

durch Waschen mit Toluol entfernt und das Produkt mit Methylchlorid ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei Raumtemperatur unter reduziertem Druck entfernt. Zurück bleibt 3-(N-hydroxyamin)-propionylphosphonsäure-dimethylester.

3-(N-hydroxyamino)-propionylphosphonsäure

0,2 mol Trimethylsilylbromid werden langsam zu einer Lösung von 0,1 mol 3-(N-hydroxyamino)-propionyl-phosphonsäure-dimethylester in 100 ml absolutem Acetonitril gegeben. Nach 3-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die Lösung eingeengt und in 50 ml Methanol aufgenommen. Nach 30minütigem Rühren wird erneut eingeengt. 3-(N-hydroxyamino)-propionyl-phosphonsäure kann ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

(in Analogie zu Lit.: R. Karaman, A. Goldblum, E. Breuer, J. Chem.Soc.Perkin Trans. I, 1989, 765-774)

3-(N-formyl-N-hydroxyamino)-propionylphosphonsäure mono Natriumsalz

Zu 4 ml Acetanhydrid tropft man bei 0°C 2 ml Ameisensäure, lässt 10 min bei gleicher Temperatur und 15 min bei Zimmertemperatur röhren, kühlt wieder auf 0°C ab und tropft 0,02 mol 3-(N-hydroxyamino)-propionylphosphonsäure, gelöst in Ameisensäure bei 0°C zu. Nach 1-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die Lösung unter reduziertem Druck eingeengt, das Öl in 50 ml Methanol gelöst, auf 60°C erwärmt und mit einem Gemisch aus Ethanol/Isopropanol versetzt. Ein weißer Feststoff fällt aus, der erneut in Methanol gelöst und aus Ethanol, unter weiterem Hinzufügen von Isopropanol, umkristallisiert werden kann.

Alternativ kann folgender Syntheseweg beschritten werden:

Das Säurechlorid von β-Alanin wird mit Triethylphosphit zum 3-Aminopropionyl-phosphonsäure-diethylester umgesetzt (vgl. B.A.Arbusov, M.V.Zolotova, Bull.Acad.Sci.USSR Div. Chem. Sci

(Engl. Transl.) 1964, 1701-04). Dann wird formyliert, um das entstehende sekundäre Amin mit Dimethyldioxiran zum N-formyl-N-hydroxyamino-Phosphonsäureester zu oxidieren. Die Hydrolyse kann dann, wie oben beschrieben, durchgeführt werden

Beispiel 1b:

Herstellung der Verbindungen $\text{HC}(\text{=O})-\text{N}(\text{OH})-\text{X}-\text{PO}(\text{OR})_2$ mit $\text{R} = \text{H}$ oder Na^+ und $\text{X} = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(\text{=O})-$

Anstelle von 3-Chlorpropionylchlorid geht man von Acrylsäure aus, setzt diese zum Säurechlorid um, epoxidiert mit einer Persäure und öffnet das Epoxid radikalisch unter Gewinnung von 3-Chlor-2-hydroxy-propionylchlorid. Dieses kann wie unter **Beispiel 1a** umgesetzt werden.

Beispiel 1c:

Herstellung der Verbindungen $\text{HC}(\text{=O})-\text{N}(\text{OH})-\text{X}-\text{PO}(\text{OR})_2$ mit $\text{R} = \text{H}$ oder Na^+ und $\text{X} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

(2-Chlor-ethoxy)methyl-phosphonsäure-diethylester

1-Chlor-2-chlormethoxyethan (Darstellung vgl.: B.Castro, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 1533 - 40) wird mit Triethylphosphit in einer Michael Arbuzov Reaktion unter Rückfluß zum (2-Chlor-ethoxy)methylphosphon-säure-diethylester umgesetzt.

(2-Azido-ethoxy)methyl-phosphonsäure-diethylester

0,02 mol (2-Chlor-ethoxy)methyl-phosphonsäure-diethylester, 3 mmol Tetrabutylammoniumbromid und 2,5 g Natriumazid werden in 50 ml Toluol 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird dreimal mit je 25 ml Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase kann mit Toluol extrahiert werden. Die vereinigten Toluol-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück bleibt ein gelbes Öl.

(vgl. Lit.: K.Eger, E.M.Klünder, M. Schmidt, J. Med. Chem. 1994, 37, 3057 - 61; vgl. auch: A.Holy, I.Rosenberg, Col-

lect.Czech. Chem. Commun. 1989, 2190 - 210)

(2-Amino-ethoxy)methyl-phosphonsäure-diethylester

Das oben erhaltene Öl (24 mmol) wird, gelöst in 5 ml Toluol, innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 36 mmol Triphenylphosphin in 35 ml Toluol getropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 50 ml Wasser addiert, 15 min kräftig gerührt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ether gewaschen und eingeengt. Spuren von Wasser werden mit Hilfe von Methanol heraus geschleppt. Zurück bleibt ein gelbes Öl.

(vgl. Lit.: K.Eger, E.M.Klünder, M. Schmidt, J. Med. Chem. 1994, 37, 3057 - 61)

[2-(N-hydroxyamino)-ethoxy]methyl-phosphonsäure-diethylester

(2-Amino-ethoxy)methyl-phosphonsäure-diethylester kann in geringen Ausbeuten mit in der Literatur bekannten Oxidationsmitteln zum entsprechenden Hydroxylamin umgesetzt werden (z.B. Dimethyldioxiran oder Benzoylperoxid).

[2-(N-hydroxyamino)-ethoxy]methyl-phosphonsäure

In Anlehnung an K-L. Yu, J.J.Bronson, H.Yang, A.Patick, M.Alam, V.Brankovan, R.Datema, M.J.M.Hitchcock, J.C.Martin, J. Med. Chem. 1992, 35, 2958 - 2969 werden 0.5 mol [2-(N-hydroxyamino)-ethoxy]methyl-phosphonsäure-diethylester und 1 mol 2,4,6-Collidin in 5 ml absolutem Methylenchlorid bei einer Temperatur von 0°C unter Argon eine Stunde gerührt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum eingeengt, in wäßrigem Aceton aufgenommen und 14 Stunden gerührt. Nach dem Einengen wird in 1n NaOH aufgenommen und 2 h auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird eingeengt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

[2-(N-Formyl-N-hydroxyamino)-ethoxy]methyl-phosphonsäure mono-Natriumsalz

Die Formylierung kann in Analogie zu der Beschreibung unter
Beispiel 1a durchgeführt werden.

Beispiel 1d:

Herstellung der Verbindungen $\text{HC}(=\text{O})-\text{N}(\text{OH})-\text{X}-\text{PO}(\text{OR})_2$ mit $\text{R} = \text{H}$
oder Na^+ und $\text{X} = -\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-$

Ausgangspunkt für X können Threonsäure, Threose / Erythrose
oder das in der Literatur bekannte 2.3.4.4-Tetrachlorbutyryl-
chlorid ($\text{Cl}_2\text{C}-\text{CHCl}-\text{CHCl}-\text{COCl}$) sein.

Patentansprüche

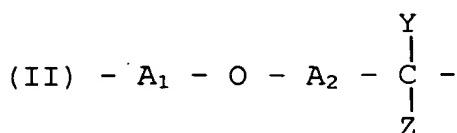
1. Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX₁ und OX₂ besteht,

wobei X₁ und X₂ gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einer Ethergruppe der Formel (II)



und der Ketogruppe (III)

(III) $- A_3 - \overset{O}{\underset{\parallel}{C}} - A_4 -$ besteht,

wobei A_1 und A_2 , von denen A_2 auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylenrest, Alkenylenrest und Hydroxyalkylenrest besteht, und

A_3 und A_4 , von denen eines oder auch beide auch wegfallen können, gleich oder verschieden sind, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Alkylenrest, Alkenylenrest und Hydroxyalkylenrest besteht,

R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_3 oder OX_4 besteht,

wobei X_3 oder X_4 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie der Formel (IV)



entsprechen, wobei

X_1 für H steht,

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht,

Y und Z jeweils für Wasserstoff stehen,

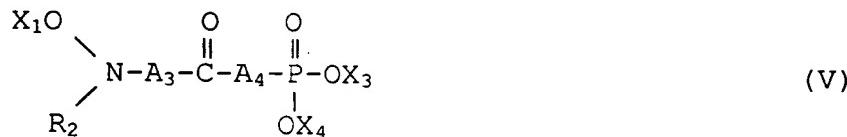
A_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methylen, Ethylen, Ethenylen, 2-Hydroxypropylen und Hydroxyethylen besteht, und

X_3 und X_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 2-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxoethylphosphonsäuredinatriumsalz, 2-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxoethylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-2-propenyl-phosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-2-propenylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-3-hydroxylbutylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-oxo-3-hydroxylbutylphosphonsäuredinatriumsalz, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-oxopropylphosphon-

säuredinatriumsalz, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-oxopropylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-methylbutylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-methylpropylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-(hydroxymethyl)-butylphosphonsäuredinatriumsalz, 4-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-3-oxo-2-hydroxyl-2-(hydroxymethyl)-propylphosphonsäuredinatriumsalz besteht.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie der Formel (V)



entsprechen, wobei

X_1 für H steht,

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht,

A_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methylen, Ethylen, Ethenylen, 2-Hydroxypropylen, Hydroxymethylen und Hydroxyethylen besteht,

A_4 wegfällt oder Methylen ist, und

X_3 und X_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl besteht.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus ((N-Formyl-N-hydroxylamino)-methoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, ((N-Acetyl-N-hydroxylamino)-methoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (2-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-ethenoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (2-(N-Acetyl-N-hydroxyl-

12.06.99

(3-(N-Amino)-ethenoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz, (3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropoxy)-methylphosphonsäuredinatriumsalz besteht.

6. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an zumindest einer phosphororganischen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.
7. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff.
8. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 6 oder 7, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Sulphonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Armesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrvinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol und Suramin besteht.
9. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.
11. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Infektionen,

die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung *Propionibacterium*, insbesondere die Art *Propionibacterium acnes*, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung *Actinomyces*, Bakterien der Gattung *Corynebacterium*, insbesondere die Arten *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium pseudotuberculosis*, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung *Mycobacterium*, insbesondere die Arten *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium avium*, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci*, Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*, Bakterien der Art *Erysipelothrix rhusiopathiae*, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie Neiseriaceae, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicidas*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie Legio-

nellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium besteht, und bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

12. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Infektionen, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung Parvoviridae, insbesondere Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Viren der Gattung Adenoviridae, insbesondere Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (so genannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox- Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Caprivirus, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren,

Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTLV-Viren, humanes T-cell Leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HIV-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämie-Viren besteht.

13. Verwendung nach Anspruch 9 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamobose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

- 38 - 12.06.99

Zusammenfassung

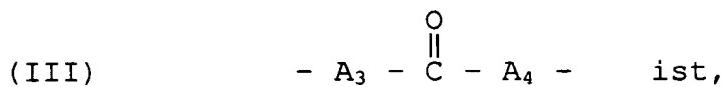
Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



wobei B entweder eine Ethergruppe der Formel (II)



und eine Ketogruppe der Formel (III)



und ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten sowie ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)